

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/143027>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# Avances en Terapéutica 4

J. Laporte

Catedrático de Terapéutica  
y Farmacología clínica

J. A. Salvá

Catedrático de Farmacología



Salvat Editores, S. A.

BARCELONA - MADRID - BOGOTÁ - BUENOS AIRES - CARACAS - MÉXICO - QUITO  
RÍO DE JANEIRO - SAN JUAN DE PUERTO RICO - SANTIAGO DE CHILE

## La farmacocinética Bases para una farmacoterapia adecuada

J. M. VAN ROSSUM

### INTRODUCCION

Cuando el médico hace una receta una vez establecido un diagnóstico, aplica en general su conocimiento de las propiedades farmacológicas y toxicológicas de las drogas. Ocurre que no sólo las drogas actúan sobre los tejidos orgánicos, dando lugar a diversos efectos farmacológicos y tóxicos, sino que el organismo actúa sobre la droga eliminándola a una velocidad determinada.

La farmacodinamia tiene importancia para la selección de una droga entre un grupo determinado de ellas, por ejemplo, una penicilina corriente, un tranquilizante del tipo del diacepam, o un hipnótico barbitúrico.

Para una correcta dosificación, es interesante conocer la velocidad con que el organismo actúa sobre las drogas. ¿Cuál es la razón por la que con tanta frecuencia los medicamentos se administran tres veces al día? Es obvio que si por ejemplo fuera correcto prescribir el diacepam 3 veces al día, el oxacepam no debiera recetarse con la misma pauta.

### 1. FARMACOS Y MEDICAMENTOS

Es útil distinguir entre fármaco y medicamento. Un fármaco, como el paracetamol,

como tal no se suministra al paciente en un frasco lleno de la sustancia química N-acetilpara-aminofenol, sino en forma de producto farmacéutico: tableta, jarabe, etc. El producto farmacéutico es el medicamento, en el que se encuentran uno o más principios activos o fármacos. Las necesidades farmacéuticas, como la incorporación de otras sustancias, los estabilizadores, etc., necesarias para componer el medicamento pueden influir en el grado y la velocidad de la absorción del fármaco presente en el medicamento (biodisponibilidad).

La farmacocinética estudia principalmente el fármaco una vez ha sido liberado del medicamento.

La biofarmacia estudia la biodisponibilidad y la velocidad de absorción de un fármaco en relación con la dosificación farmacéutica del medicamento (fig. 10-1).

### 2. EL ACLARAMIENTO A TRAVÉS DEL HIGADO, RIÑÓN, ETC., COMO UN PROCESO BÁSICO PARA LA ELIMINACIÓN DE LA DROGA DEL ORGANISMO

De un modo muy simplificado, el organismo puede considerarse como un vaso de un volumen determinado lleno de un líquido

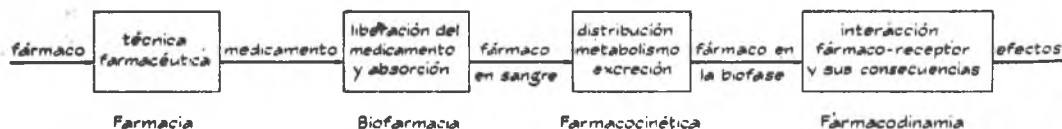


Fig. 10-1. Las distintas fases que se pueden considerar cuando se emplea una sustancia química para producir un efecto en un paciente. Evidentemente, existe una cierta superposición entre las diversas etapas citadas.

Fig. 10-2. Representación esquemática del organismo considerado como un vaso del que se excreta el fármaco por aclaramiento.

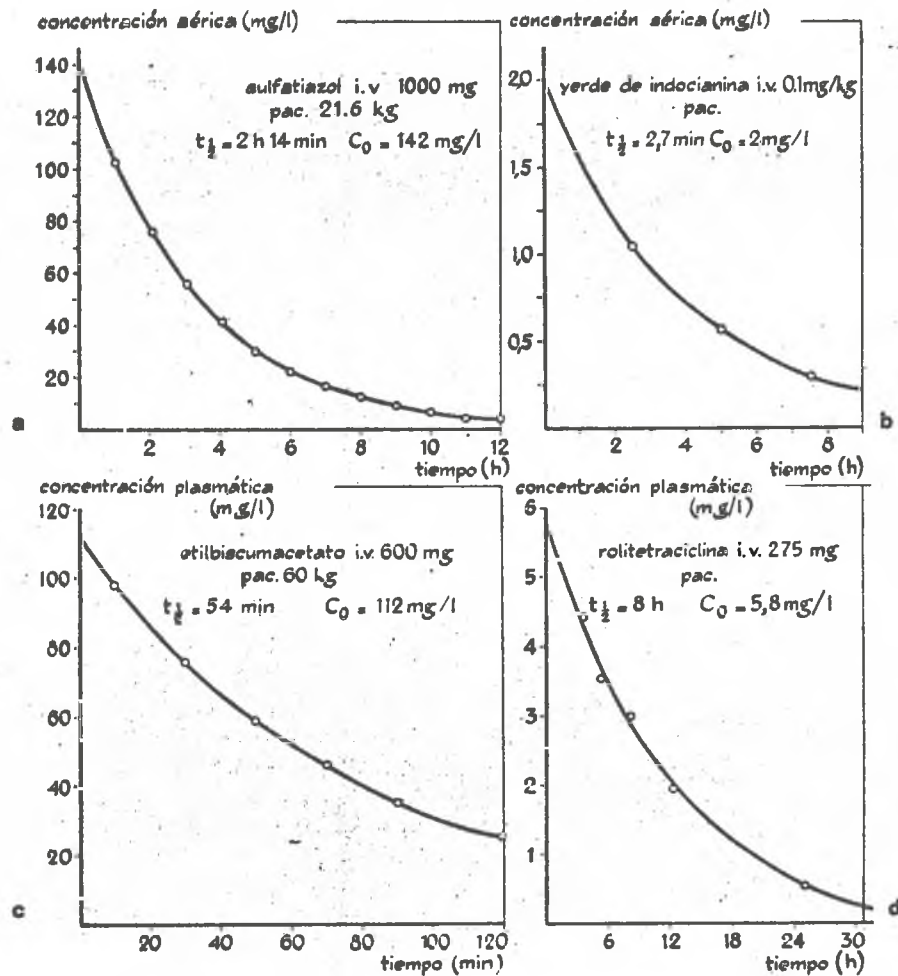
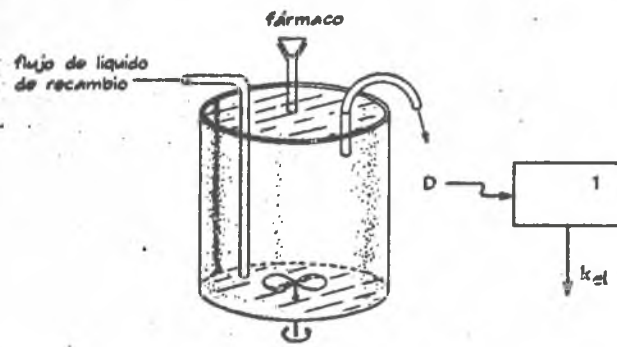


Fig. 10-3. Curvas de disminución de las concentraciones plasmáticas y séricas después de la administración i.v. de fármacos al hombre. a) Sulfatiazol (según Dost, 1967). b) Verde de indocianina (según Cooke, 1963). c) Etibiscumacetato (según Van Dam, 1968). d) Rolitetraciclina (según Reubi, 1968).

Los puntos obtenidos por la experimentación coinciden con la línea calculada según la ecuación de la cinética unicompartmental.

acuoso (fig. 10-2). Este volumen es constantemente renovado a una velocidad determinada por un flujo de nuevo líquido (agua en ml/min).

Si en un momento determinado se introduce un fármaco en este vaso, se obtendrá una determinada concentración inicial. Dado que el líquido se renueva constantemente y sale una solución que contiene la droga, el vaso se aclara gradualmente. La velocidad del aclaramiento es igual al flujo de agua

que ha entrado. También es evidente que al principio, inmediatamente después de la introducción de la droga en el vaso, su velocidad de eliminación (expresada por ejemplo en mg/min) es elevada, pero disminuye a medida que la concentración se reduce a consecuencia del proceso de aclaramiento. En un momento determinado la velocidad de eliminación es proporcional a la concentración y al flujo o aclaramiento. El tiempo que tarda en eliminarse la droga no sólo lo

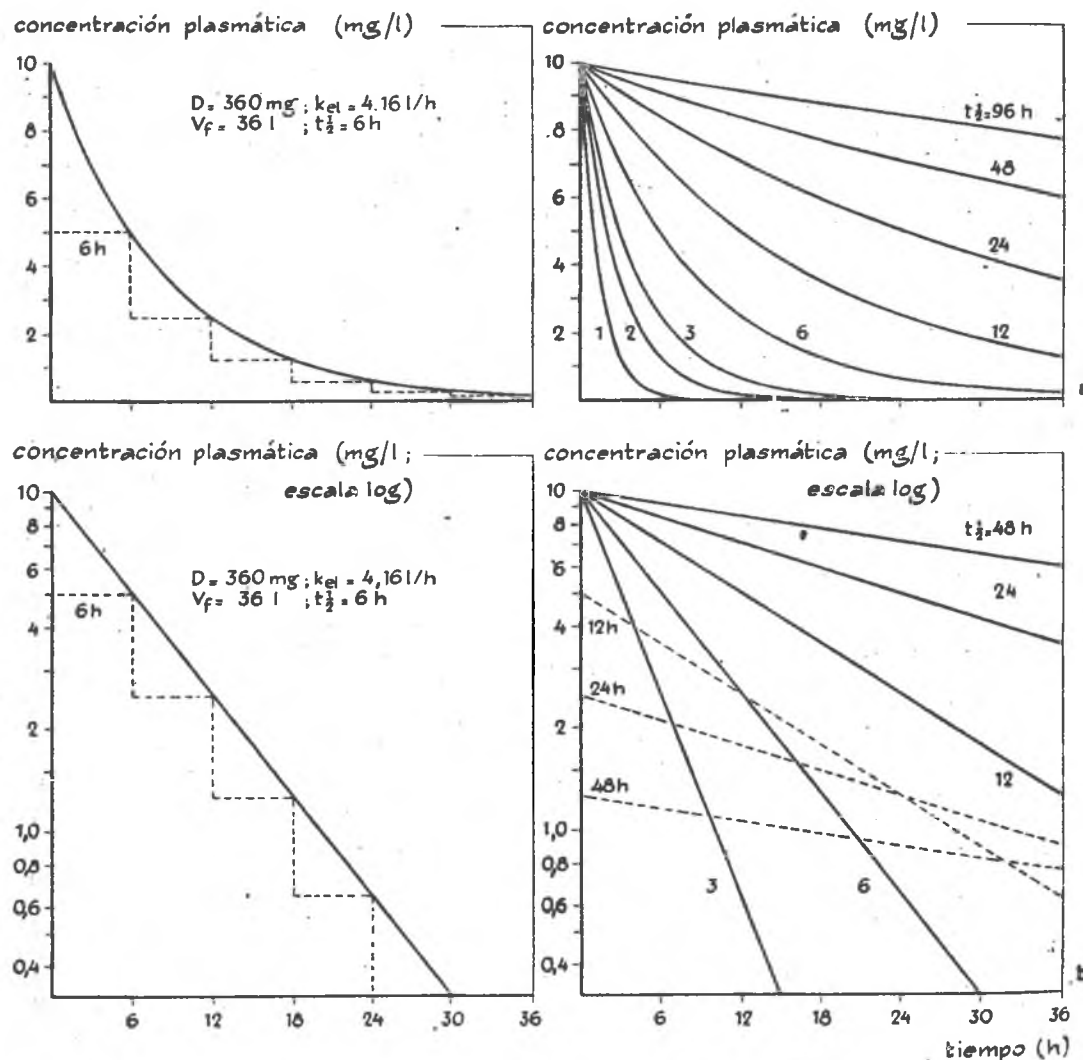


Fig. 10-4. Curvas teóricas de disminución de la concentración plasmática. a) En una escala lineal. b) En una escala semilogarítmica. Obsérvese que la concentración plasmática disminuye a un 10 % del valor inicial después de 3,2 veces el tiempo de vida media. En la escala semilogarítmica las líneas son rectas.

determina el flujo, sino también el vaso. La concentración disminuye de manera exponencial.

Los órganos principalmente responsables de la eliminación de las drogas son el hígado, el riñón y los pulmones. El aclaramiento máximo obtenible viene determinado por el flujo de sangre a través de estos órganos. El volumen aclarado depende en gran medida de la manera cómo la droga se halla distribuida por el organismo. El volumen de distribución puede ser tan reducido como el volumen plasmático cuando las drogas tienen afinidad por las proteínas plasmáticas, pero puede llegar a ser igual al volumen total de agua corporal cuando las drogas se distribuyen en proporción elevada por los espacios extravasculares.

### 3. DISMINUCION DE UNA CONCENTRACION PLASMATICA DESPUES DE LA INYECCION I.v. DE UNA DROGA

La concentración de una droga en el volumen plasmático o sérico después de la inyección intravenosa disminuye al principio muy rápidamente, pero cada vez con mayor lentitud a medida que disminuye la concentración plasmática (fig. 10-3). La velocidad de eliminación es distinta para cada fármaco, fenómeno que se puede demostrar si se comparan los tiempos de vida media biológica.

La curva de concentración plasmática puede describirse mediante la siguiente ecuación:

$$C = \frac{D}{V} \cdot 2^{-t/t_{1/2}} \text{ o bien } C = \frac{D}{V} - e^{-t/\tau_{el}}$$

En la que D es la dosis, V el volumen de distribución,  $t_{1/2}$  el tiempo de vida media y  $\tau_{el}$  la constante temporal de eliminación (figura 10-4).

Es evidente que cuanto menor sea el aclaramiento y mayor el volumen de distribución, mayor será el tiempo de vida media. Los tiempos de vida media más reducidos son del orden de minutos, pero para muchas dro-

gas pueden encontrarse tiempos de vida media prolongados o incluso muy prolongados. Así, por ejemplo, el tiempo de vida media del fenobarbital es de 48 horas, mientras que la vida media del bromuro es de unos 10 días (tabla 10-1).

Los fármacos que pertenecen a los mismos grupos farmacológicos, como por ejemplo sulfamidas, barbitúricos, antibióticos, etcétera, tienen unos tiempos de vida media muy diferentes entre sí (tabla 10-2). Esto implica que las drogas con un tipo de acción similar pueden persistir en el organismo en distinta proporción. En consecuencia, la frecuencia de su administración debe ser diferente para cada una de ellas.

### 4. RELACION ENTRE EL TIEMPO DE VIDA MEDIA, EL ACLARAMIENTO Y EL VOLUMEN DE DISTRIBUCION

Si el organismo puede considerarse como un compartimiento único, el tiempo de vida media se halla en relación directa con el volumen de distribución e inversa con el aclaramiento:

$$t_{1/2} = 0,68 \frac{V}{k_{el}}$$

En donde  $k_{el}$  es el aclaramiento, que es una constante que caracteriza el proceso de eliminación. Es evidente que  $k_{el}$  sólo puede ser constante si los órganos (hígado, riñón, pulmón, etc.) que realizan el aclaramiento tienen un flujo sanguíneo y una eficacia de aclaramiento del fármaco constantes (basta pensar en las influencias de los cambios de pH en la eliminación renal). Si el aclaramiento para un fármaco determinado es elevado, el tiempo de vida media puede sin embargo ser relativamente prolongado a condición de que el volumen de distribución sea elevado. El volumen de distribución está en relación con la concentración plasmática, puesto que el aclaramiento se realiza a partir del plasma. Si un fármaco se acumula preferentemente en tejidos como el cerebral, muscular o adiposo, la concentración plasmática es relativamente baja y en consecuencia el volumen



TABLA 10-1. *Tiempos de vida media*

Fármaco	$t_{1/2}$	Referencias
<i>Antibióticos</i>		
Penicilina G	30-50 min	Plaut y cols.
Cefalotina	40 min	Naumann
Cefaloridina	90 min	Naumann
Ampicilina	1 hr	Reubi y Vorburger
Estreptomicina	2-3 hr	Boxer y cols.
Bacitracina	77 min	Eagle y cols.
Eritromicina	2-3 hr	Walter y Heilmeyer
Rifamicina	1 hr 30 min	Bergamini y Fowst
Kanamicina	4 hr	Cutler y Orme
Tetraciclina	8-10 hr	Walter y Heilmeyer
Oxitetraciclina	9 hr 12 min	Walter y Heilmeyer
Clortetraciclina	2-3 hr	Brainerd y cols.
Rolitetraciclina	4-4½ hr	Reubi y Münger
Cloranfenicol	4 hr	Weiss y cols.
Novobiocina	1-3 hr	Wagner
Lincomicina	4½-5½ hr	Wagner
<i>Sulfamidas</i>		
Sulfadimidina	7 hr	von Rieder
Sulfatiazol	3 hr 50 min	von Rieder
Sulfafenazol	10 hr	von Rieder
Sulfacetamida	7 hr	von Rieder
Sulfadiacina	17 hr	Krüger-Thiemer
Sulfanilamida	9 hr	Krüger-Thiemer
Sulfameracina	24 hr	Krüger-Thiemer
Sulfametoxipiridacina	35 hr	Krüger-Thiemer
Sulfametoxipiracina	60 hr	Krüger-Thiemer
Sulfadimetoxina	41 hr	Krüger-Thiemer
Sulfadimetoxipirimidina	38 hr	Bünger y cols.
Sulfapirimidina	17 hr	Bünger y cols.
<i>Antidiabéticos</i>		
Tolbutamida	3½ hr	Stowers y cols.
Glibenclamida	3½ hr	Heptner y cols.
Clorpropamida	34½ hr	Stowers y cols.
Carbutamida	40 hr	Stowers y cols.
<i>Vitaminas</i>		
Vitamina A	8 hr	Dost
Vitamina D	40 días	Dost
Vitamina B <sub>1</sub>	20 min	Dost
Ácido fólico	40-45 min	Spray y Witts
Ácido ascórbico	16 días	Burns

aparente de distribución es elevado. En la tabla 10-3 damos una relación entre el aclaramiento, el volumen de distribución y el tiempo de vida media.

Es evidente que el aclaramiento de un órgano determinado no puede ser superior al flujo sanguíneo que lo atraviesa.

El aclaramiento máximo del hígado es por lo tanto de unos 2 l/min, el del riñón de 1 l/min y el del intestino (absorción) de 2 l por minuto. Según el volumen que deba ser aclarado, los tiempos de vida media más cortos que se pueden encontrar pueden ser de alrededor de 1-2 minutos. Así, el tiempo

TABLA 10-2. *Tiempos de vida media*

Fármaco	$t_{1/2}$	Referencias
<i>Analgésicos</i>		
Acetosal	20 min	Rowland y cols.
Ácido salicílico	4-4½ hr	Riegeiman y cols.
Fenacetina	45-90 min	Prescott
Fenazona	10-15 hr	Vesell y Page
Fenilbutazona	3 días	Burns y cols.
Hidroxifenilbutazona	3 días	Burns y cols.
Aminofenazona	3 hr	Wilbrandt
Paracetamol	95-170 min	Nelson y Morioka
<i>Hipnóticos</i>		
Barbital	4-5 días	Wilbrandt
Fenobarbital	3½ días	Ravn-Jonsen y cols.
Butobarbital	30-45 hr	Lamers
Pentobarbital	42 hr	Dost
Tiopental	16 hr	Dost
Ciclobartital	12 hr	Breimer
Hexobarbital	4 hr	Breimer
Glutetímida	10 hr	Bütikofer y cols.
Paraldehído	7½ hr	Thurston y cols.
<i>Anestésicos locales</i>		
Xilocaina	75 min	Scott y cols.
Procainamida	2,7 hr	Koch-Weser
<i>Anfetaminas y anoxerígenos</i>		
Dexanfetamina	6-7 hr	Vree y Van Rossum
(+) Metanfetamina	12-14 hr	Vree y Van Rossum
Anfepramón	2-5 hr	Vree
Fenfluramina	10-12 hr	Diederik
(-) Etilanfetamina	13-17 hr	Vree y Van Rossum
Fentermina	19-24 hr	Vree y Van Rossum
Clorfentermina	37-38 hr	Vree y Van Rossum
Pipradrol	22-27 hr	Vree y Van Rossum
Fencanfamina	10-12 hr	Vree y Van Rossum

de vida media para la absorción de una droga a partir del intestino es de unos 2 minutos como mínimo, y el tiempo de vida media más corto para la eliminación es de alrededor de 1 minuto.

Obviamente, para la mayoría de los fármacos el aclaramiento de eliminación debe ser inferior al flujo sanguíneo que atraviesa los órganos responsables de este aclaramiento. En consecuencia, el tiempo de vida media para la eliminación es en la mayoría de los casos muy superior a unos minutos. Especialmente si el volumen de distribución es gran-

de, el tiempo de vida media puede ser de varios días. Véanse las tablas 10-1 y 10-2.

Los volúmenes de distribución del acetosal y del ácido salicílico son relativamente pequeños: alrededor de 10-12 litros. Este hecho sugiere que estas drogas se encuentran principalmente confinadas al espacio extracelular. Los estudios con autorradiografía de todo el organismo sustentan esta hipótesis (fig. 10-5).

El volumen de distribución de drogas altamente lipofílicas como el pentotiopental y la metanfetamina es muy elevado, del orden



TABLA 10-3. Relación entre la constante del aclaramiento de eliminación,  $k_{el}$ , el volumen de distribución,  $V_f$ , la constante del tiempo de eliminación,  $\tau_{el}$  y el tiempo de vida media,  $t_{1/2}$ . (Cuando el organismo humano se considera como un reservorio unicompartmental)

Proceso de eliminación	$k_{el}$	$V_f$	$t_{1/2}$	$\tau_{el}$
Aclaramiento igual a la filtración glomerular a partir de un volumen igual al líquido extracelular	130 ml/min 7,8 litros/hr	12 l	1 hr 3 min	1 hr 32 min
Aclaramiento igual al flujo urinario a partir de un volumen igual a la cantidad total de agua en el organismo	0,7 ml/min 42,0 ml/hr 1,0 litros/día	36 l	576 hr 25 días	864 hr 36 días
Aclaramiento igual al flujo plasmático renal a partir de un volumen igual a la cantidad total de agua en el organismo	700,0 ml/min 42,0 litros/hr	36 l	35 min	51 min
Aclaramiento igual al flujo plasmático hepático a partir de un volumen igual al volumen plasmático	1,0 litros/min 60,0 litros/hr	3 l	2 min	3 min
Aclaramiento lento a partir de un volumen de distribución ficticio muy grande	2 ml/min 120 ml/hr	360 l	2.000 hr 89 días	3.000 hr 128 días
Aclaramiento rápido a partir de un volumen de distribución ficticio muy grande	120 ml/min 7,2 litros/hr	1.440 l	138 hr 5,8 días	200 hr 8,3 días

de los 300 litros. Esta cantidad indica que se distribuyen preferentemente por los compartimientos intracelulares como el tejido muscular, adiposo, etc. La autorradiografía del organismo entero después de la administración de metanfetamina demuestra que efectivamente el fármaco abandona rápidamente el espacio vascular (fig. 10-5).

Es evidente que un aclaramiento elevado, del orden de 1 litro por minuto puede todavía observarse junto a un tiempo de vida media considerable si el volumen de distribución es elevado. Véase la tabla 10-3. Por ejemplo, el tiempo de vida media de la pentazocina es de unas 2 horas, mientras que su aclaramiento es de 1,5 litros por minuto y el volumen de distribución es de 300 litros.

##### 5. LA CURVA DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS EN UNA ESCALA SEMILOGARÍTMICA

Si la eliminación de una droga del organismo se verifica según un proceso lineal

de aclaramiento a partir de un volumen simple, se elimina un porcentaje fijo de la droga por hora. Por lo tanto el logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo será una línea recta (fig. 10-6). A partir de la pendiente de esta recta pueden calcularse el tiempo de vida media y las constantes de eliminación. Debe tenerse en cuenta que en muchos casos el tiempo de vida media se calcula a partir de estas rectas en unos límites de concentraciones demasiado reducidos. No tenemos ninguna certeza de que esta línea siga siendo recta a concentraciones inferiores a las que estamos midiendo. En consecuencia, los valores obtenidos para el tiempo de vida media deben considerarse con algunas reservas si los cálculos están basados en datos experimentales insuficientes. Esto ocurre sobre todo con las drogas administradas a dosis muy reducidas, y con las que tienen un elevado volumen de distribución ya que estas últimas se encuentran en el plasma a concentraciones muy bajas.

Se observan desviaciones respecto a la rec-

ta cuando el organismo no puede considerarse como un compartimiento único y el fármaco difunde desde un compartimiento central (sangre y tejidos que rápidamente se equilibran con la sangre) a uno o más compartimientos periféricos (visceras, tejido muscular, tejido adiposo, etc.). Las desvia-

#### 6. RELACION ENTRE EL TIEMPO DE VIDA MEDIA Y LA ESPECIE Y EL ESTADO PATOLOGICO

El tiempo de vida media que caracteriza la eliminación de una droga depende de la capacidad de los órganos (hígado, riñones) responsables de su aclaramiento y del volu-

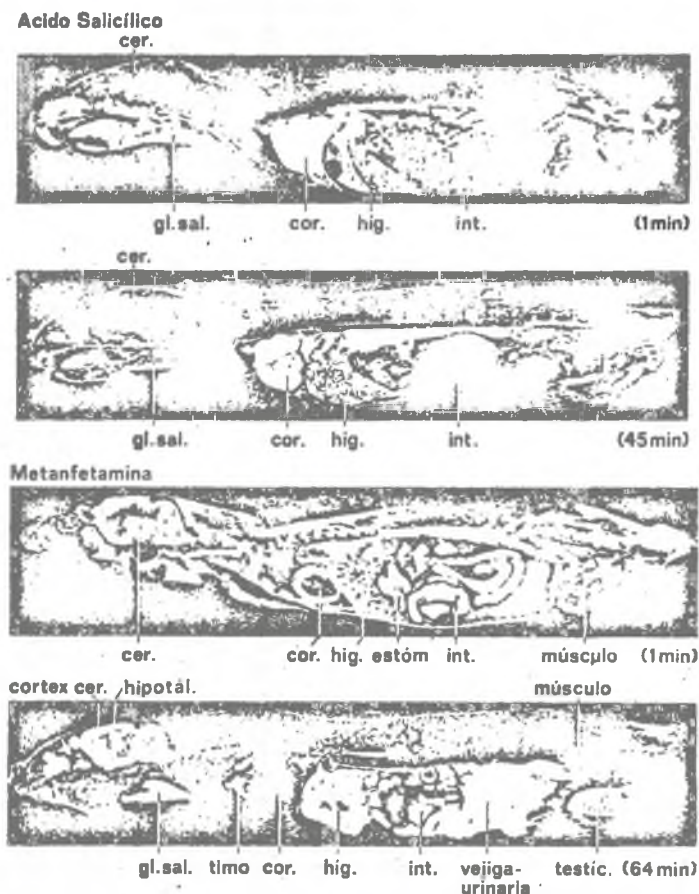


Fig. 10-5. Autorradiografías del organismo entero en ratones a los que se ha administrado  $C^{14}$ -ácido salicílico y  $C^{14}$ -metanfetamina. El ácido salicílico permanece principalmente en la sangre (pequeño volumen de-distribución), mientras que la metanfetamina abandona rápidamente la sangre para ir al cerebro, músculos, intestino, etc. (gran volumen de distribución).

ciones respecto a la recta también pueden observarse cuando el aclaramiento depende de la concentración o cuando hay una fuerte unión a las proteínas plasmáticas o a otros sistemas.

men de distribución. En los animales la capacidad de los órganos que realizan el aclaramiento puede ser mayor o menor. Lo mismo ocurre para el volumen de distribución. Por lo tanto, se pueden esperar grandes dife-

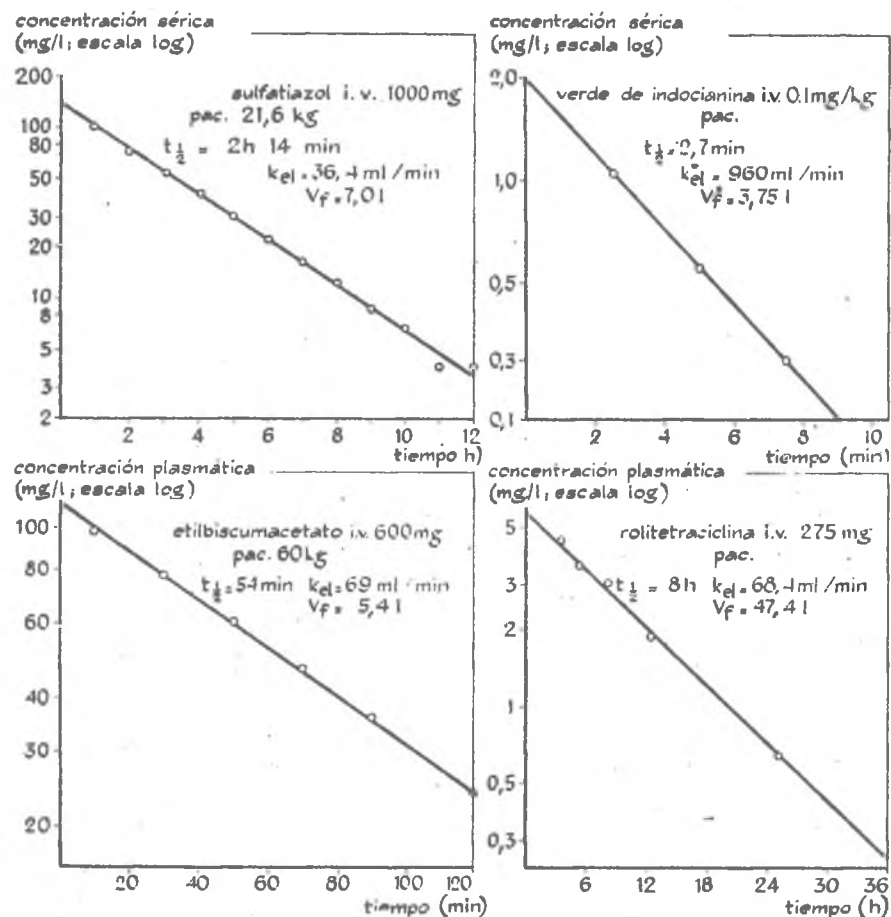


Fig. 10-6. Curvas de disminución de las concentraciones plasmática y sérica representadas en una escala semilogarítmica. Obsérvense las líneas rectas con una pendiente negativa. (Los mismos datos que en la fig. 10-3.)

rencias en el tiempo de vida media y otros parámetros cinéticos según la especie animal a la que se administre una misma droga (figura 10-7). En general en los animales pequeños el tiempo de vida media es inferior al hallado en el hombre. Para obtener un efecto de la misma intensidad y duración con la penicilina en el ratón y en el hombre, la dosis administrada debe ser mucho mayor en el primero de ellos. Es relativamente poco significativo afirmar que la dosis de un fármaco en animales no guarda relación con la misma situación en el hombre. Deben tenerse en cuenta los parámetros cinéticos.

Cuando los órganos responsables del aclara-

ramiento están afectados por un proceso patológico, el aclaramiento puede encontrarse disminuido. Esto es lo que ocurre cuando la función renal se halla afectada primordialmente con fármacos eliminados por el riñón. En la figura 10-8 se puede observar lo que ocurre con la kanamicina. Los fármacos eliminados primordialmente por aclaramiento metabólico presentarán un tiempo de vida media aumentado cuando se encuentre afectada la función hepática.

En consecuencia, los parámetros cinéticos obtenidos en individuos sanos no pueden aplicarse siempre del mismo modo a los enfermos.

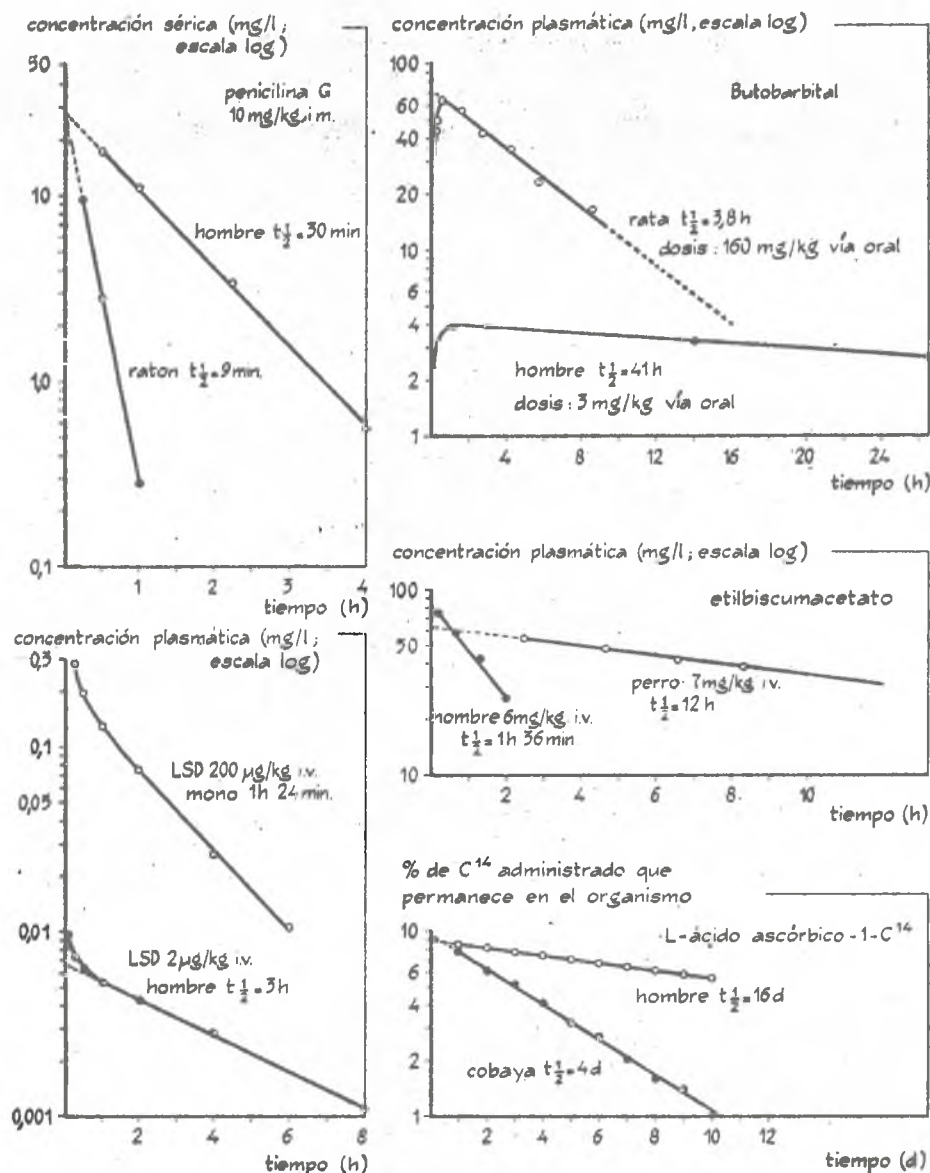


Fig. 10-7. Curvas de disminución de la concentración plasmática en distintas especies.

## 7. ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE LAS DROGAS

Cuando las drogas no son directamente inyectadas al torrente sanguíneo, la absorción desde el punto de administración (conducto gastrointestinal, punto de inyección subcutánea, etc.) es anterior a la eliminación. En la figura 10-9 se pueden observar

curvas de concentración plasmática típicas. Con una escala semilogarítmica se obtienen rectas a partir de las cuales se puede calcular el tiempo de vida media si, como se supone, la absorción se produce a una velocidad considerablemente superior a la de la eliminación.

Para los fármacos con un tiempo de vida media corto esto puede no ser verdad. Pue-

de ocurrir que la eliminación sea más rápida que la absorción, con lo que la recta nos dará información sobre la absorción, pero no sobre la eliminación.

La concentración plasmática en función del tiempo después de la administración puede describirse con la siguiente ecuación:

$$C = \frac{D \times F}{V_f} \frac{t_{1/2,el}}{(t_{1/2,el} - t_{1/2,a})} \left[ 2^{-t/t_{1/2,el}} - 2^{-t/t_{1/2,a}} \right]$$

en la que  $t_{1/2,a}$  es el tiempo de vida media de la absorción. El volumen de distribución no puede determinarse a partir de datos experimentales a no ser que se conozca la biodis-

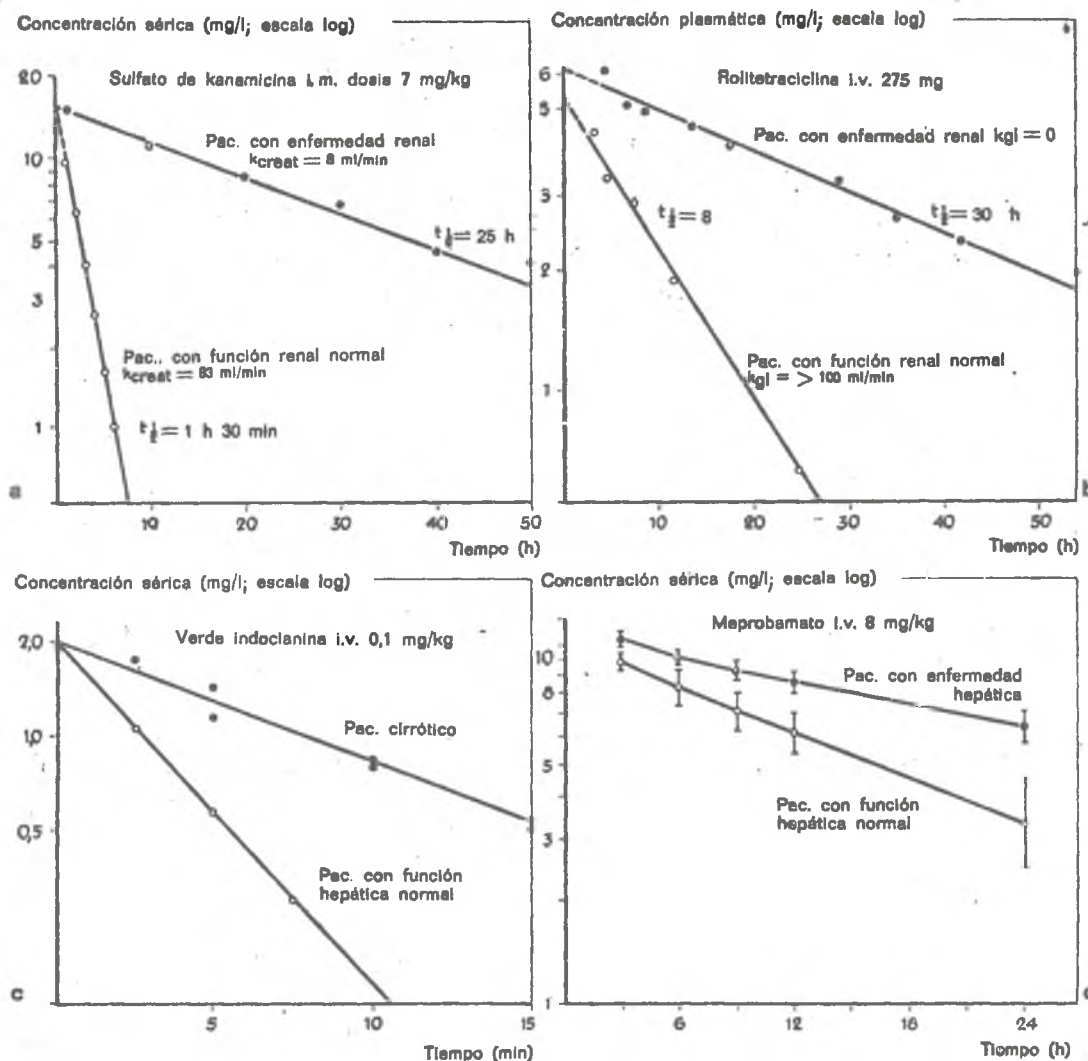


Fig. 10-8. Curvas de disminución de las concentraciones plasmáticas en individuos sanos y enfermos. *a)* Kanamicina en pacientes con riñón normal y enfermo. *b)* Rolitetraciclina (Reubi, 1968). *c)* Verde de indocianina en pacientes con hígado normal (Cooke, 1963) y lesionado. *d)* Meprobamato en pacientes con órganos con aclaramiento afectado. Obsérvese un aumento en los pacientes con afectación de los órganos responsables del aclaramiento. Esta es la razón por la que en estos enfermos la dosis debe ser inferior a la administrada a otros individuos.



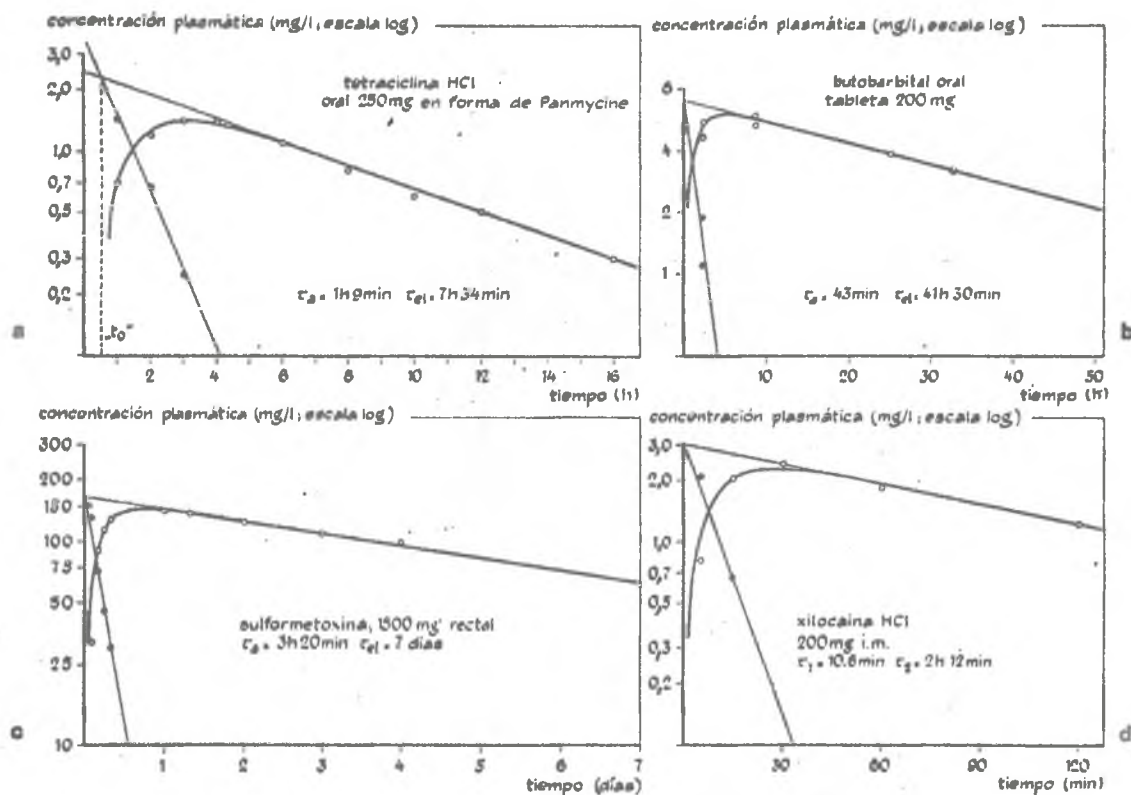


Fig. 10-9. Curvas de concentraciones plasmáticas después de la administración oral, rectal o intramuscular de diversos fármacos. a) Tetraciclina oral (según Wagner, 1967). b) Butobarbital oral (según Lamers, 1968). c) Sulfametoxina rectal (según Diller, 1965). d) Xilocaína i.m. (según Scott, 1970). Las curvas calculadas en base a una cinética unicompartmental coinciden exactamente con los datos experimentales.

ponibilidad F. También ocurre la inversa. Como se ha indicado anteriormente, pueden determinarse los tiempos de vida media, pero los otros parámetros cinéticos como el aclaramiento total sólo se pueden conocer si se dispone de más información.

La biodisponibilidad depende en gran medida del preparado farmacéutico. Este aspecto merece estudios de biofarmacia que no están incluidos en los objetivos de este trabajo.

## 8. CINÉTICA MULTICOMPARTIMENTAL

Si la curva semilogarítmica de disminución de la concentración plasmática se prolonga con una concentración elevada (más

de 3 veces el tiempo de vida media), se observa con frecuencia que la curva no es recta, sino bifásica o incluso trifásica (figura 10-10). En este caso la velocidad de la distribución por las distintas partes del organismo no es rápida si se compara con la velocidad de eliminación.

En general, la curva de concentraciones plasmáticas para la cinética multicompartmental puede describirse con la siguiente ecuación:

$$C = \sum_{i=1}^n A_i e^{-t/\tau_i}$$

en la que  $A_i$  es el coeficiente  $i^{\text{th}}$  y  $\tau_i$  la constante del tiempo  $i^{\text{th}}$ . El aclaramiento de



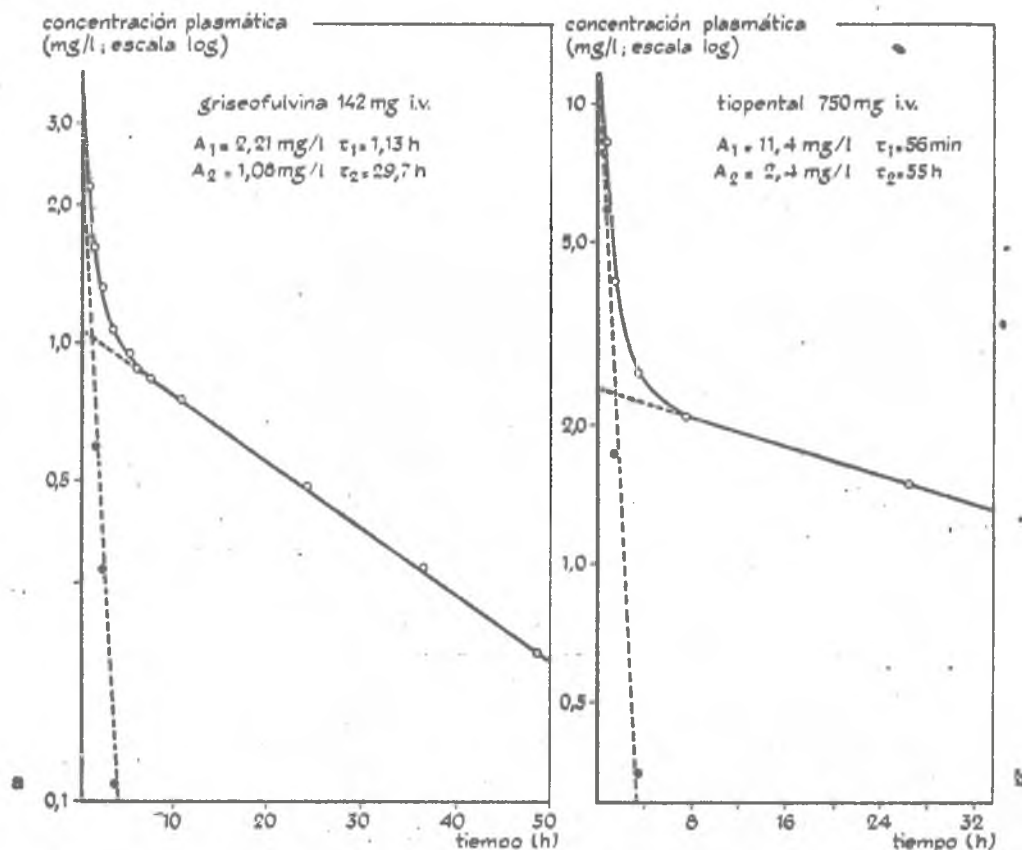


Fig. 10-10. Curvas bifásicas de concentración plasmática después de la inyección i.v. de fármacos al hombre, de acuerdo con un modelo de dos compartimientos. a) Griseofulvina (datos de Rowland y cols., 1968). b) Pentobarbital (datos de Brodie y cols., 1953).

eliminación depende de todas las constantes de tiempo:

$$k_{el} = D \times F / \sum_{i=1}^n \tau \times A_i$$

en donde D es la dosis y F la biodisponibilidad, que es la fracción de la dosis que en realidad se absorbe y pasa a la circulación sistémica (en las inyecciones parenterales  $F = 1$ ). Debemos insistir en que en la cinética multicompartmental hay dos o más valores del tiempo de vida media. Por lo tanto no está justificado hablar del tiempo de vida media, aunque uno de los tiempos de vida media puede ser el más importante, tal como puede deducirse del producto del coeficiente y el tiempo de vida media.

Los parámetros farmacocinéticos; el aclamamiento total,  $k_{el}$ , y el volumen de distribución han sido determinados para cantidad de drogas con curvas bifásicas de caída de las concentraciones plasmáticas (Van Rossum, 1972).

En muchos casos es suficiente considerar el organismo como un sistema de dos compartimientos, de manera que cuando el fármaco se administra por vía intravenosa habrá dos constantes de tiempo y dos coeficientes que caracterizan la totalidad de la curva de concentración plasmática. En caso de administración oral, la curva plasmática vendrá determinada por tres pares de constantes y coeficientes. Los parámetros farmacocinéticos pueden ser calculados a partir de estos datos experimentales cuando se han

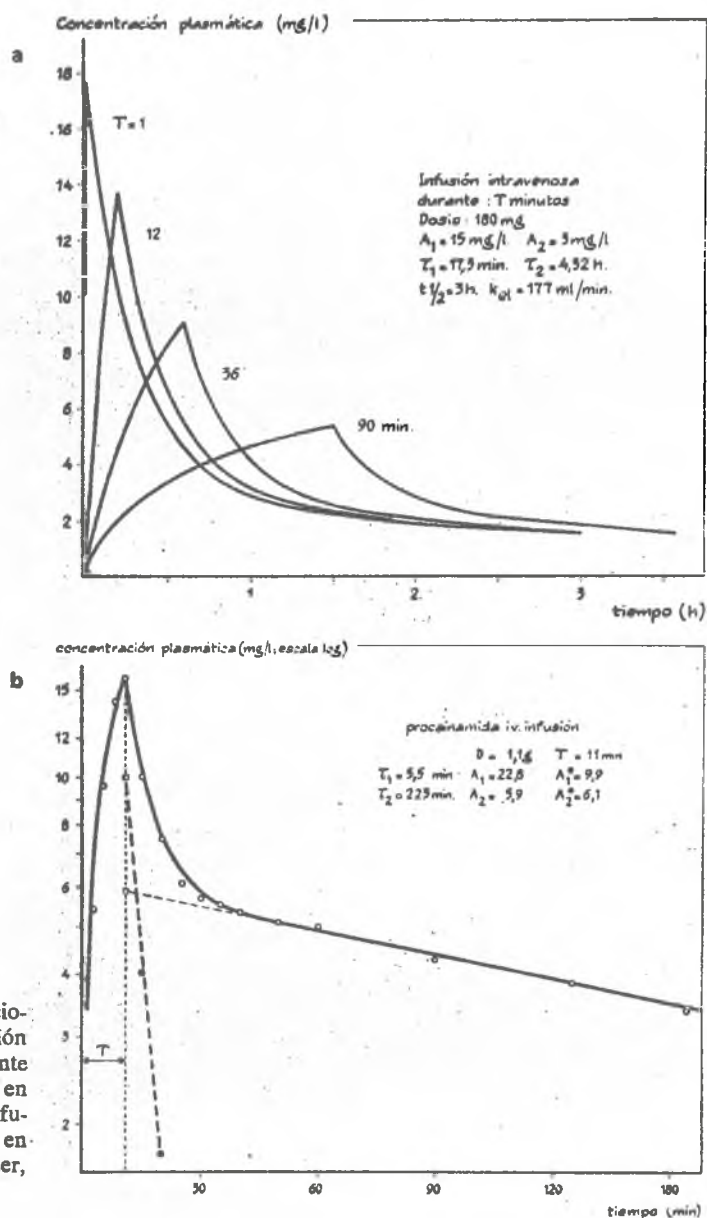


Fig. 10-11. Curvas de concentraciones plasmáticas después de la infusión intravenosa de un fármaco durante un tiempo T. a) Curvas teóricas en las que varía la velocidad de la infusión. b) Infusión de procainamida en el hombre (datos según Koch-Weser, 1971).

calculado los coeficientes y las constantes de tiempo. Véase la revisión de Van Rossum, 1972.

#### 9. CINÉTICA DE LA INFUSIÓN i.v. DE UN FÁRMACO

Si se administra un fármaco por infusión en el torrente sanguíneo, aumenta la concen-

tración en plasma, y paralelamente aumenta la velocidad de eliminación, hasta que finalmente se alcanza una meseta. Esta meseta se alcanza prácticamente después de 3-4 veces el tiempo de vida media (si sólo hay un tiempo de vida media). Esto implica que sólo para los fármacos con un tiempo de vida media extremadamente corto, se obtiene un nivel en sangre constante en menos de 15 minutos desde el comienzo de la infusión.

Los procesos de distribución también tardan un cierto tiempo, lo cual implica que el tiempo de infusión debe ser prolongado comparado con las constantes de tiempo para la distribución (fig. 10-11a).

La ecuación general para la infusión en un sistema multicompartmental es la siguiente:

$$C = \sum_{i=1}^n A_i \frac{\tau_i}{T} (1 - e^{-t/\tau_i})$$

en donde  $A_i$  es el coeficiente  $i^{\text{th}}$ ,  $\tau_i$  la constante de tiempo  $i^{\text{th}}$ , y  $T$  el tiempo de infusión.

Es evidente que sólo se alcanza una meseta final si el tiempo de infusión  $T$  es 3 veces mayor que la mayor constante de tiempo. En la figura 10-11b puede observarse un experimento con procainamida. En este caso, después de una infusión de 10 minutos la fase de distribución es todavía importante, tal como puede observarse desde el período siguiente a la infusión. Entonces:

$$C = \sum_{i=1}^n A_i^* \times e^{-t^*/\tau_i} \text{ en donde } A_i^* = A_i \frac{\tau_i}{T} (1 - e^{-T/\tau_i}) \text{ y } t^* = (t - T)$$

siendo siempre  $A_i^* < A_i$ . La reducción es más importante cuanto mayor es la diferencia  $T \neq \tau_i$ . Esto también implica que para un cálculo del aclaramiento a partir de  $A_i$ 's y  $\tau_i$ 's estos primeros valores deben ser derivados a partir de  $A_i^*$ 's.

Puesto que cada inyección es en realidad una infusión (de corta duración), el tiempo de inyección,  $T$ , debe tenerse siempre en cuenta.

#### 10. CINÉTICA DEL METABOLISMO DE FARMACOS

Los fármacos aclarados en proporción elevada por el hígado son convertidos en metabolitos activos e inactivos. Si los metabolitos tomados en un sentido farmacológico o toxicológico son activos, cualquiera que sea su espectro de acción, tiene mucha importan-

cia la rapidez con que estos metabolitos se forman y después se eliminan del organismo. En comparación con el fármaco primitivo estos metabolitos pueden tener una constante de aclaramiento distinta. En consecuencia, la concentración plasmática del metabolito puede ser mayor o menor que la del fármaco primitivo. Además la velocidad de eliminación también puede ser mayor o menor. En la figura 10-12a se pueden observar algunas posibilidades teóricas. Para la mayoría de los casos experimentales conocidos, el metabolito tarda más en abandonar el organismo que la droga original. Esto es lo que ocurre con la desipramina formada a partir de la imipramina, y el fenobarbital formado a partir de la primidona (véase también la figura 10-12b).

La significación de un metabolito activo puede a veces manifestarse después de la administración repetida de una droga. Algunas anfetaminas, que son peligrosos agentes de habituación cuando se administran por la vena, se utilizan también como anorexígenos. Con fines terapéuticos puede aumentarse la seguridad mediante la elección de anfetaminas inactivas como tales, pero convertidas en el organismo en metabolitos activos. Esto es lo que ocurre con el anfepramón, amina terciaria que es inactiva como estimulante.

#### 11. RELACION ENTRE LOS PROCESOS ENZIMÁTICOS METABÓLICOS HEPÁTICOS Y LA CONSTANTE DE ACLARAMIENTO METABÓLICO

La velocidad del metabolismo de un fármaco está en gran parte determinada por los diversos procesos enzimáticos hepáticos que intervienen en la biotransformación. Análogamente a la bien conocida ecuación de Michaelis-Menten para los procesos enzimáticos, la velocidad de biotransformación en términos de velocidad de desaparición de una droga puede describirse mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = -k_{el} \cdot C \text{ en donde } k_{el} = \frac{Q_m}{K_m} \cdot \frac{1}{1 + c/K_m}$$

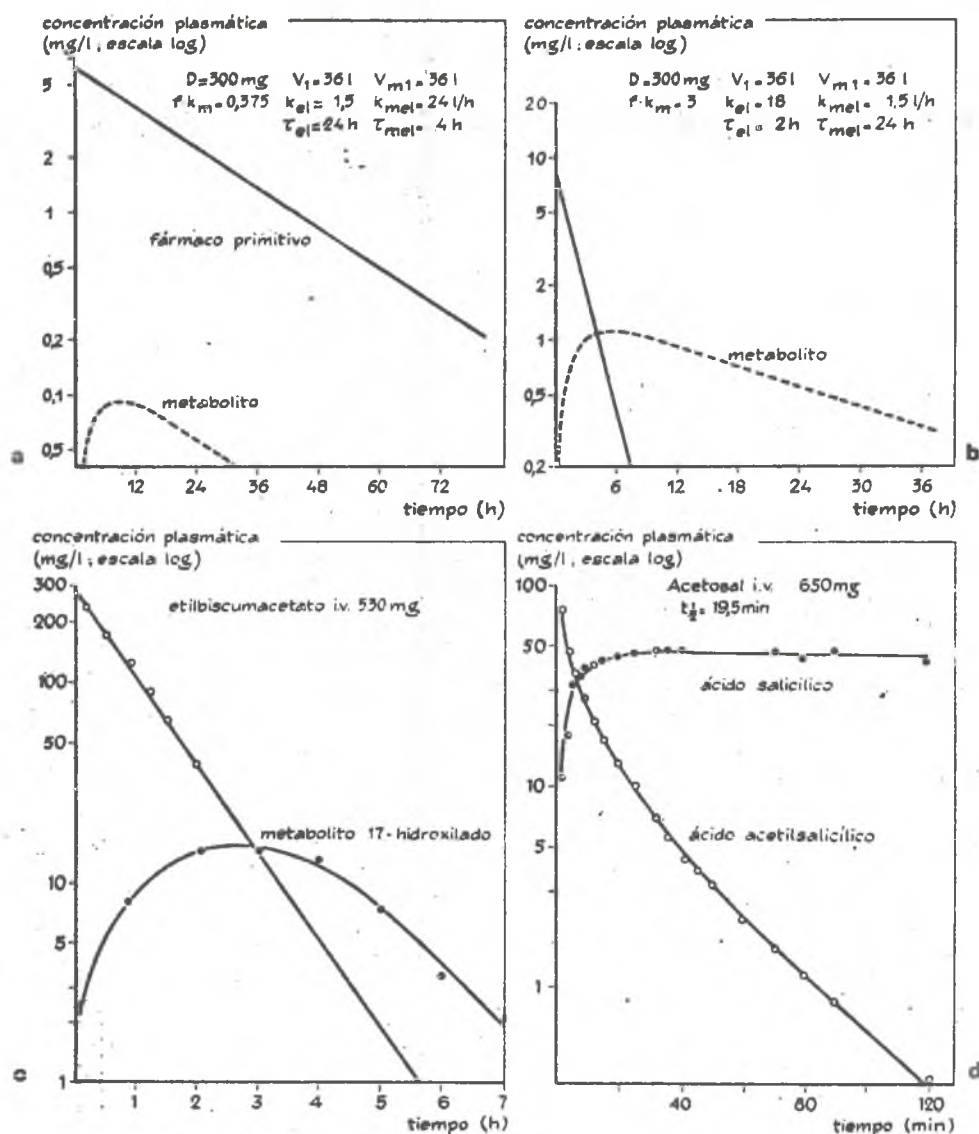


Fig. 10-12. Cinética del metabolismo de los fármacos. a) Curvas teóricas de concentración plasmática para el fármaco primitivo y un metabolito en el caso de que el fármaco se elimine con mayor rapidez que el metabolito. b) Curvas experimentales de concentración plasmática en caso de que el metabolito se elimine menos rápidamente que el fármaco original. Datos del etilbiscumacetato y su metabolito 17-OH, de Van-Dam, 1968. Los datos del acetosal y su metabolito el ácido salicílico son de Rowland y cols., 1968.

Aquí la velocidad de desaparición es  $dQ/dt$  (por ej., en mg/h),  $Q_m$  la velocidad máxima (en mg/h),  $K_m$  la constante de unión de la droga con el enzima (en mg/l) y  $C$  la concentración (en mg/l).

Es evidente que la velocidad de biotransformación aumenta al aumentar la concen-

tración del fármaco, de manera que a una concentración elevada se conseguirá una velocidad máxima. Sólo para las concentraciones relativamente bajas ( $C \ll K_m$ ) la velocidad de biotransformación es directamente proporcional a la concentración, y el aclaramiento es constante.



En estas condiciones el aclaramiento metabólico es una constante y es igual al cociente de  $Q_m$  y  $K_s$  ( $k_{el} = Q_m/K_s$ ).

Aparentemente eso es casi siempre cierto para los fármacos administrados a dosis terapéuticas. En este caso la curva de disminución de las concentraciones es una recta (figura 10-6).

Al aumentar la concentración, tal como puede ocurrir en caso de sobredosificación accidental, o intento de suicidio para determinados fármacos, la concentración plasmática puede alcanzar el valor  $K_s$ , con lo que pueden producirse desviaciones respecto a la recta. Puede parecer que aumenta el tiempo de vida media. Obsérvese una situación teórica en la figura 10-13. Obviamente, esta situación puede observarse ya a una concentración inferior cuando para una droga se observa una  $K_s$  pequeña o una gran afinidad por la unión a las proteínas plasmáticas u otros receptores «silenciosos».

Los estudios sobre microsomas hepáticos pueden proporcionar datos sobre el  $Q_m$  y la  $K_s$ . A partir de estos estudios se puede predecir a qué concentración el aclaramiento metabólico se transforma en concentración-dependiente y pueden prolongarse los efectos tóxicos.

También puede concluirse que fármacos distintos no ejercerán en general influencias recíprocas con respecto a los procesos de aclaramiento cuando  $K_s \gg C$ .

## 12. FARMACOCINETICA DE LA EXCRECION RENAL

La velocidad de la excreción renal de los fármacos o de sus metabolitos es directamente proporcional a la concentración plasmática de estos fármacos y de sus metabolitos. Esto es lo que ocurre cuando el aclaramiento renal es constante. Es decir, cuando el pH urinario se conserva entre unos estrechos límites para

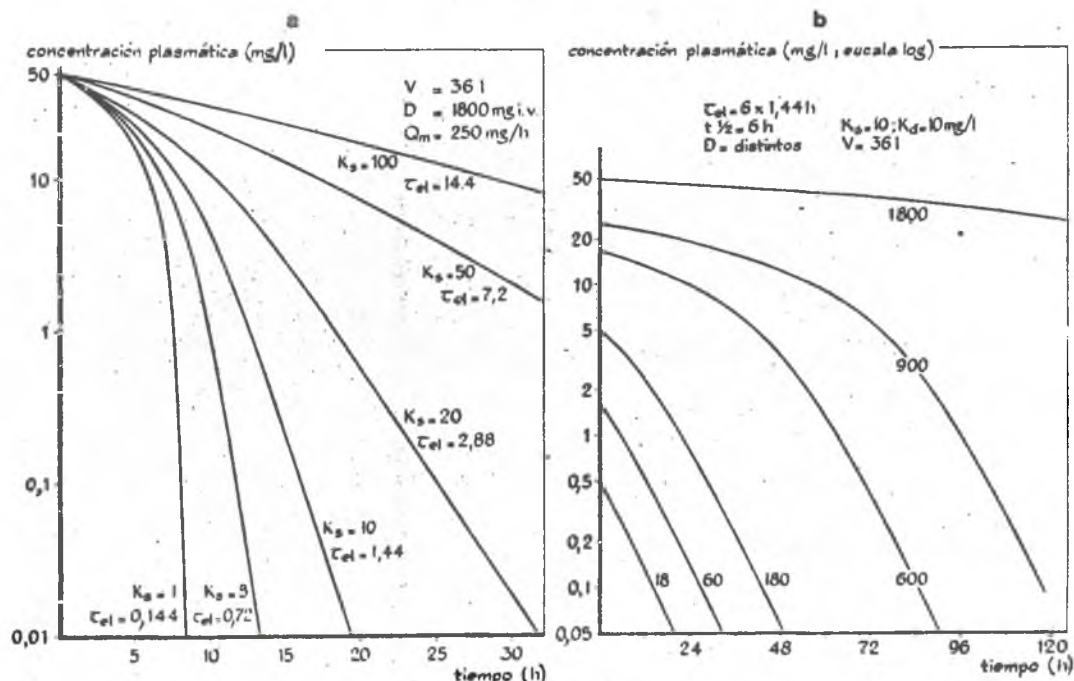


Fig. 10-13. Curvas teóricas de concentraciones plasmáticas. a) Para una serie de fármacos con distintos valores de  $K_m$ . Obsérvese que el metabolismo tiene una capacidad limitada para fármacos con una  $K_m$  inferior a  $10^{-4}$  mg/l. b) Para un fármaco con un valor de  $K_m$  de  $10^{-4}$  mg/l, después de la administración de dosis distintas cada vez más elevadas, el metabolismo se convierte en el tipo de capacidad limitada, de manera que la eliminación se retrasa mucho. Esto puede ocurrir en casos de toxicidad.

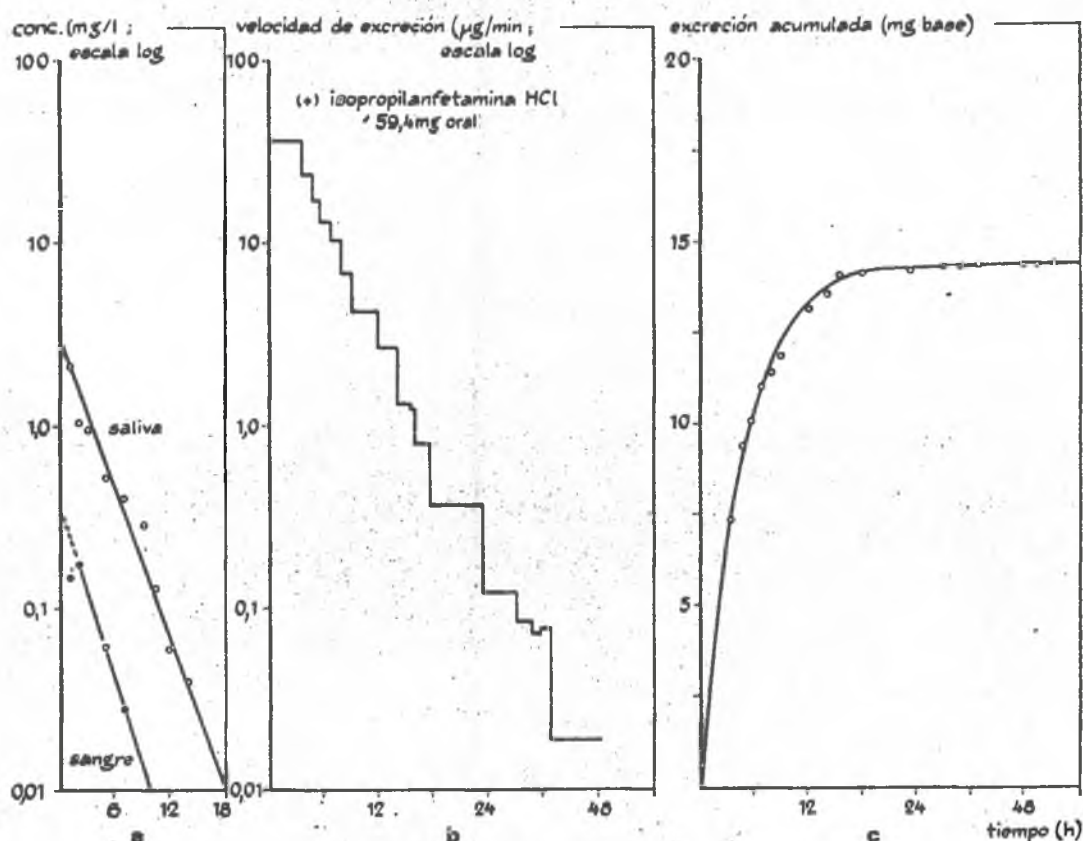


Fig. 10-14. Curvas de concentración plasmática y curvas de velocidad de la excreción renal para la isopropilamfetamina. a) Concentración en sangre y concentración en saliva. b) Velocidad de excreción renal. c) Excreción renal acumulada. (Datos de Vree y cols., 1971.)

los ácidos y para las bases, y cuando la producción de orina no varía demasiado. En la figura 10-14 se demuestra que para un derivado de la anfetamina la curva semilogarítmica de disminución de la concentración plasmática es paralela a la curva semilogarítmica de disminución de la excreción renal. Es evidente que la excreción renal puede seguirse con mayor facilidad durante un tiempo más prolongado que las concentraciones plasmáticas. Para muchos fármacos, especialmente los que presentan un elevado volumen de distribución ficticio, y los que se administran en cantidades muy pequeñas, la concentración plasmática no se puede determinar con la exactitud suficiente. De ahí que se puedan realizar estudios cinéticos sólo a partir de la determinación de la excreción

renal si el fármaco se excreta por la orina. Si no es así, pero se excreta un metabolito, puede obtenerse cierta información a partir de su estudio. Véase la figura 10-14.

### 13. ADMINISTRACION REPETIDA DE DROGAS

A veces, en las cefaleas y jaquecas se administran una o varias tabletas de un medicamento como dosis única. Pero en la mayoría de los casos los fármacos se toman de manera repetida. El empleo crónico de un fármaco puede durar semanas, meses, o incluso toda la vida.

Si la dosis siguiente de una droga se da después de un tiempo suficientemente prolongado contando a partir del momento de



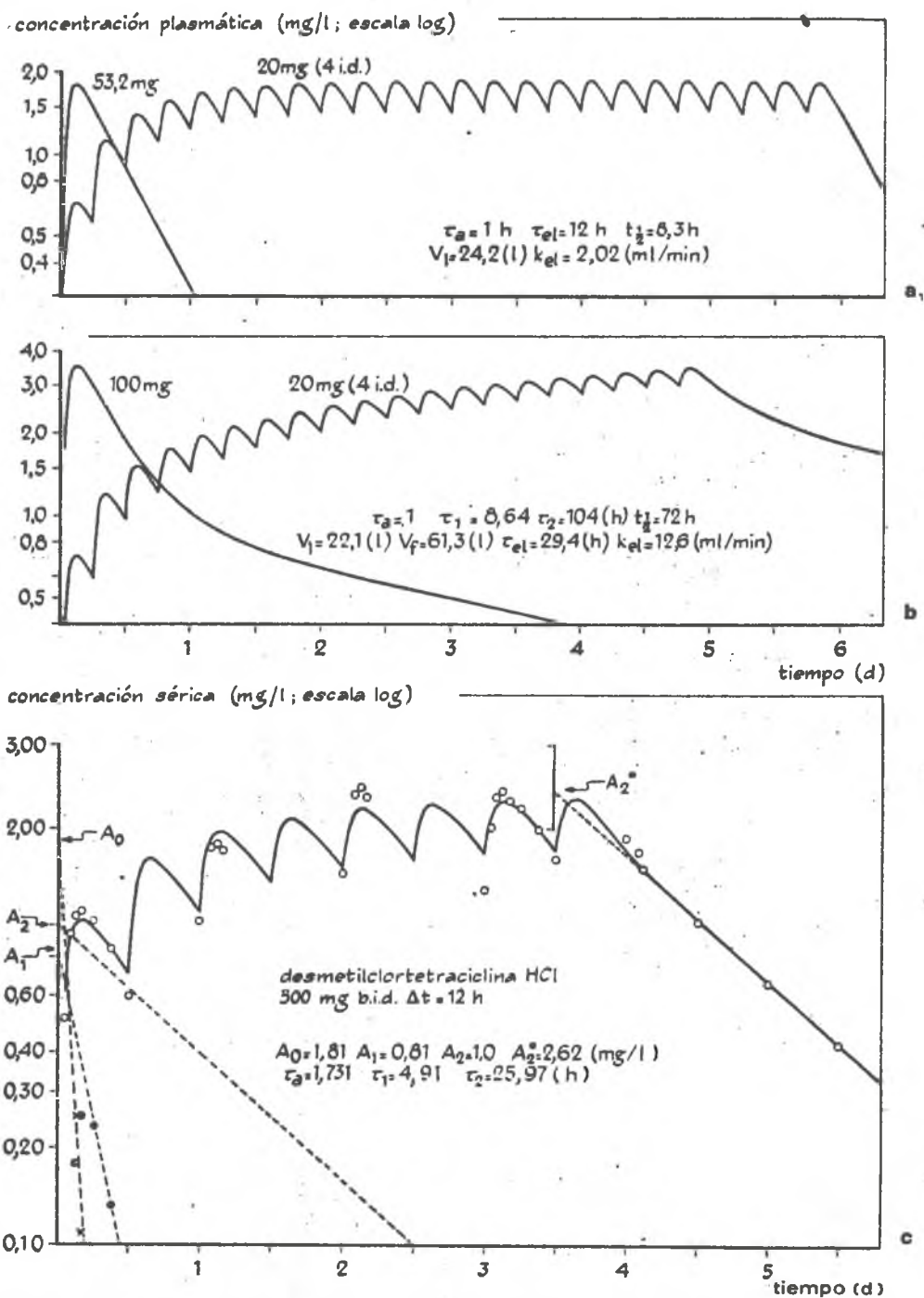


Fig. 10-15. Curvas de concentraciones plasmáticas después de la administración repetida de un fármaco. a) El tiempo de vida media es corto con respecto al intervalo entre dos dosis ( $\Delta t$ ). La dosis anterior se elimina casi totalmente antes de que se administre la dosis siguiente. b) El tiempo de vida media es superior al intervalo entre dos dosis. Se produce acumulación. c) Acumulación de un derivado de la tetraciclina después de la administración oral de 300 mg 2 veces al día. Al cabo de unos 3 días se alcanza una meseta.

la administración de la dosis anterior, el paciente recibe simplemente cada dosis sin que se encuentre influida por la dosis anterior. Esto es lo que ocurre con los fármacos con un tiempo de vida media corto cuando se administran con una pauta corriente, de 3-4 veces al día. Así por ejemplo, la ampicilina ( $t_{1/2}$  = aprox. 1 hora) se da 4 veces al día.

Si el tiempo de vida media es más largo que el intervalo entre dos dosis, más del 50 % de la dosis anterior se encuentra todavía en el organismo cuando se da la siguiente. Esto tiene como consecuencia la acumulación. Sin embargo, la velocidad de eliminación aumenta al aumentar la concentración plasmática, de manera que con la acumulación la eliminación también procede con mayor rapidez de manera progresiva, hasta que se igualan la velocidad de absorción y la de eliminación. Se alcanza una meseta cuando la cantidad que abandona el organismo es igual a la cantidad que penetra en él (fig. 10-15 a y b). Se produce una acumulación hasta un valor de meseta con fármacos como la sulfameracina 4 veces al día, la tetraciclina 3 veces al día, el diazepam 3 veces al día, etc. Véase también la figura 10-15 c.

La concentración plasmática media en la meseta es una función simple de la dosis y de la constante del aclaramiento de eliminación total:

$$\bar{C}_{p1} = D \cdot F / k_{e1} \cdot \Delta t$$

siendo D la dosis, F la fracción de la dosis que se absorbe,  $k_{e1}$  el aclaramiento y  $\Delta t$  el intervalo entre dos dosis. Esta ecuación es válida para la cinética multicompartimental si distintas ecuaciones lineales bastan para describir el transporte del fármaco en el organismo. En condiciones unicompartmentales la meseta de concentración plasmática es una función simple de la dosis y del tiempo de vida media:

$$\bar{C}_{p1} = 1,44 D \cdot F t_{1/2} / V_f \cdot \Delta t$$

La meseta es tanto más elevada cuanto más aumentan el tiempo de vida media y la dosis, menor es el volumen de distribución, y ma-

yor es la frecuencia con que se administra la droga (fig. 10-15).

La velocidad de acumulación o tiempo necesario para alcanzar la meseta en un 90 % de su valor definitivo viene determinada por el tiempo de vida media. Después de 3-4 veces el tiempo de vida media, se ha alcanzado prácticamente la meseta. Para un fármaco cuyo tiempo de vida media es de 48 horas, este tiempo será de una semana. El bromuro, con un tiempo de vida media de 10 días, alcanza la meseta al cabo de un mes.

En casos de administración crónica de un fármaco, cuando existe un período de latencia prolongado, la lenta acumulación puede ser la causa del lento comienzo de la acción terapéutica. Por ejemplo, la desipramina, con un tiempo de vida media de unas 36 horas; cuando se administra a una dosis de 25 mg 3 veces al día, puede ser eficaz sólo 3-4 días después.

Debe tenerse en cuenta una diferencia en la velocidad y grado de acumulación cuando se combinan fármacos con un tiempo de vida medio distinto. Puede observarse una situación de este tipo en un tratamiento con la combinación de tres sulfas (fig. 10-16). Cuando se prescriben conjuntamente dos o más fármacos, pueden producirse complicadas interacciones a nivel farmacocinético o farmacodinámico. El paciente debe usar la mínima cantidad posible de fármacos.

#### 14. BIODISPONIBILIDAD Y MESETA DE ACUMULACION

La fracción F de una droga que se absorbe depende de la forma farmacéutica (comprimido, cápsula, poción, etc.) del medicamento y de la manera cómo se ha preparado este medicamento. Esta fracción ha sido denominada *disponibilidad biológica*. Es evidente que cuando se administran uno después de otro al mismo paciente dos medicamentos que contienen la misma cantidad del mismo principio activo, la diferencia de concentración de la meseta sólo depende de F. Este

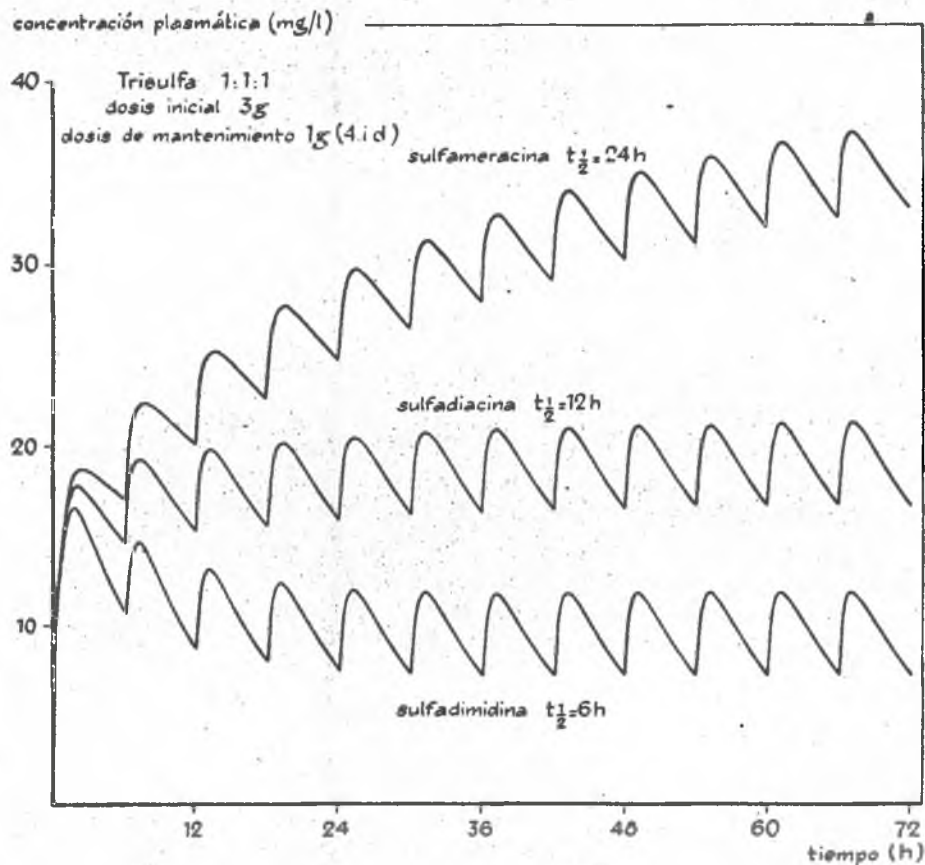


Fig. 10-16. Curvas teóricas de concentraciones plasmáticas después de la administración crónica de una trisulfa. Cada uno de los componentes, sulfameracina, sulfadiazina y sulfadimidina, tiene un diferente tiempo de vida media, de manera que la acumulación se produce a una velocidad y en una proporción distintas para cada una de ellas. La situación al principio es completamente diferente de la que cabe esperar al cabo de una semana de tratamiento.

tipo de información debe utilizarse en las pruebas clínicas (estudios a doble ciego, etc.).

La disponibilidad biológica puede aumentar fácilmente en un tratamiento crónico.

El producto farmacéutico, y por lo tanto las características de un medicamento, tiene influencia no sólo sobre la disponibilidad biológica, sino también sobre la velocidad de absorción de un fármaco. Si una droga es suficientemente soluble, de manera que se halla totalmente en disolución en el tracto intestinal, la absorción será muy rápida. Pero si se trata de un medicamento sólido, la velocidad de liberación del fármaco desde el medicamento (desintegración del comprimido, etcétera) y la velocidad de disolución del

fármaco una vez liberado, pueden ser determinantes para la velocidad de absorción.

Experimentalmente, se encuentra un período mudo entre la administración del fármaco y el comienzo de la absorción.

En general, debe decirse que los fármacos presentados en forma de soluciones (poción, elixir, etc.) se absorben con mayor rapidez que cuando se administran en formas sólidas (polvos, comprimidos, cápsulas). Las grageas son todavía más lentas, debido a que la cubierta azucarada tiene que disolverse antes de que comience la desintegración. Actualmente se considera que el producto farmacéutico es de gran importancia para determinar la actividad biológica de un fármaco.



Podemos afirmar que en los próximos años se debería obtener una información biofarmacéutica completa para una utilización adecuada de las drogas de que disponemos.

## CONCLUSION

Para una farmacoterapia racional, el médico no sólo debe conocer las propiedades farmacológicas y toxicológicas de una droga, sino que también debe estar informado de la farmacocinética de su absorción, distribución y eliminación, así como de la biofarmacia del medicamento.

Debemos insistir en que es necesaria una estrecha colaboración entre médicos, farma-

céuticos y farmacólogos para obtener una eficacia óptima de las muchas y muy potentes drogas que actualmente se encuentran a nuestra disposición.

Es necesario que los parámetros farmacocinéticos básicos de los fármacos clásicos y los de reciente introducción sean fácilmente accesibles y que las drogas empleadas sean prescritas en forma de medicamentos que hayan sido elaborados con un uso adecuado de la información biofarmacéutica. Es mejor insistir primero en la mejora de la prescripción y el potencial biofarmacéutico de los fármacos existentes en la actualidad, que fijar la atención en la síntesis de nuevos fármacos.

## BIBLIOGRAFIA

- Aghajanian, G.; Bing, O. H. L.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 5:611-614 (1964).
- Ballard, B. E.: *Med. Biol. Eng.*, 4:483-490 (1966).
- Ballard, B. E.: *J. Pharm. Sci.*, 57:357-378 (1968).
- Beckett, A. H.; Rowland, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 17:59-69 (1965).
- Beckett, A. H.; Rowland, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 17:628-639 (1965).
- Beckett, A. H.; Rowland, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, Suppl., 109S-114S (1965).
- Beckett, A. H.; Salmon, J. A.; Mitchard, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 21:251-258 (1969).
- Bergamini, N.; Fowst, G.: *Arzneim.-Forsch.*, 15: 953-1002 (1965).
- Berk, P. D.; Howe, R. B.; Bloomer, J. R.; Berlin, N. I.: *J. Clin. Invest.*, 48:2176-2188 (1969).
- Berkowitz, B. A.; Asling, J. H.; Shnider, S. M.; Leong Way, E.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10: 320-328 (1969).
- Berman, M.; Schoenfeld, R.: *J. Appl. Phys.*, 27: 1361-1370 (1956).
- Boxer, G. E.; Jelinck, V. C.; Tompsett, R.; Du-bois, R.; Edison, A. O.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 92:226-235 (1948).
- Brainerd, H. D.; Bruyn, H. B.; Meiklejohn, G.; O'Gara, L.: *Antibiot. Chemother. (Washington, D. C.)*, 1:447-460 (1951).
- Brodie, B. B.; Axelrod, J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 98:97-104 (1950).
- Brodie, B. B.; Burns, J. J.; Mark, L. C.; Lief, P. A.; Bernstein, E.; Papper, E. M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 109:26-34 (1953).
- Bünger, P.; Diller, W.; Führ, J.; Krüger-Thie-mer, E.: *Arzneim. Forsch.*, 11:247-256 (1961).
- Burns, J. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 151:959-967 (1968).
- Burns, J. J.; Yü, T. F.; Dayton, P. G.; Gutman, A. B.; Brodie, B. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 86:253-262 (1960).
- Bütikofer, E.; Cottier, P.; Imhof, P.; Keberle, H.; Riess, W.; Schmid, K.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 244:97-108 (1962).
- Computer Programs: «Nonlinear Leastsquares Regression Subroutine of the B.M.D. X85 Series.» I.B.M.; D. W. Marquardt, DPE-NLIN, Share General Library Program N.º 7-1354.
- Cooke, A. R.; Harrison, D. D.; Skyring, A. P.: *Amer. J. Dig. Dis. [N.S.]* 8:244-250 (1963).
- Cutler, R. E.; Orme, B.: *J. Amer. Med. Ass.*, 209: 539-542 (1969).
- De Silva, J. A. F.; Kocchlin, B. A.; Bader, G.: *J. Pharm. Sci.*, 55:692-702 (1966).
- Dettli, L.: *Arzneim.-Forsch.*, 13:151-155 (1963).
- Dettli, L.: *Arzneim.-Forsch.*, 13:509-513 (1963).
- Diller, W.: *Antibiot. Chemother. (Basel)*, 12:85-94 (1964).
- Doherty, J. E.; Flanagan, W. J.; Perkins, W. H.: *Circulation*, 37:865-869 (1968).
- Doluisio, J. T.; Dittert, L. W.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10:690-701 (1969).
- Doluisio, J. T.; Swintosky, J. V.: *Amer. J. Pharm.*, 137:144-158 (1965).
- Doluisio, J. T.; Swintosky, J. V.: *Amer. J. Pharm.*, 137:175-193 (1965).
- Dominguez, R.: *Med. Phys.*, 2:476-489 (1950).

- Dost, F. H.: «Der Blutspiegel; Winetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit.» Thieme, Leipzig, 1953.
- Dost, F. H.: *Deut. Med. Wochenschr.*, 92:264-268 (1967).
- Dost, F. H.: «Grundlagen der Pharmakokinetik.» Thieme, Stuttgart, 1968.
- Dost, F. H.; Gladtko, E.: *Arzneim.-Forsch.*, 17: 772-774 (1967).
- Eagle, H.; Newman, E. V.; Greif, R.; Burkholder, T. M.; Goodman, S.: *J. Clin. Invest.*, 26:919-928 (1947).
- Engstedt, L.; Johansson, S.; Nyberg, A.: *J. Lab. Clin. Med.*, 70:195-203 (1967).
- Estes, J. W.; Pelikan, E. W.; Krüger-Thiemer, E.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10:329-336 (1969).
- Gibaldi, M.: *Amer. J. Pharm. Educ.*, 32:929-937 (1968).
- Gibaldi, M.: *J. Pharm. Sci.*, 58:327-331 (1969).
- Gibaldi, M.: *J. Pharm. Sci.*, 58:1133-1135 (1969).
- Gorski, J.; Toft, D.; Shyamala, G.; Smith, D.; Notides, A.: *Recent Progr. Horm. Res.*, 24: 45-80 (1968).
- Grab, F. L.; Reinstein, J. A.: *J. Pharm. Sci.*, 57: 1703-1706 (1968).
- Hammer, W.; Idestrom, C. M.; Sjöqvist, F.: *Anti-depressant Drugs, Proc. Int. Symp., Ist., 1966*, pp. 301-310 (1967).
- Heatley, N. G.: *Antibiotic. Med. Clin. Ther.*, 11: 33-41 (1956).
- Heimlich, K. R.; Macdonnel, D. R.; Flanagan, T. L.; O'Brien, P. D.: *J. Pharm. Sci.*, 50: 232-237 (1961).
- Held, H.; von Oldershausen, H. F.: *Klin. Wochenschr.*, 47:78-80 (1969).
- Heptner, W.; Christ, O.; Kellner, H. M.; Rupp, W.: *Acta Diabet. Lat.*, 6, Suppl. 1:105-115 (1969).
- Hitzenberger, G.; Spitz, K. H.: *Arzneim.-Forsch.*, 7:291-292 (1957).
- Hollister, L. E.; Levy, G.: *Chemotherapy*, 9:20-24 (1964).
- Kamienny, F. M.; Barr, M.; Nagwekar, J. B.: *J. Pharm. Sci.*, 58:1318-1324 (1969).
- Krüger-Thiemer, E.: *J. Theor. Biol.*, 13:212-235 (1966).
- Krüger-Thiemer, E.: en «*Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation*» (P. E. Siegler and J. H. Moyer, eds.), Vol. 2, pp. 217-238. Year Book Publ., Chicago, Illinois, 1967.
- Krüger-Thiemer, E.; Diller, W.; Dettli, L.; Bün-ger, P.; Seydel, J.: *Antibiot. Chemother. (Basel)*, 12:171-193 (1964).
- Krüger-Thiemer, E.; Wempe, E.; Töpfer, M.: *Arzneim.-Forsch.*, 15:1309-1317 (1965).
- Kunin, C. M.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 7:166-179 (1966).
- Lamers, J. M. J.: unpublished data (1969).
- Levy, G.: *J. Pharm. Sci.*, 56:1687-1688 (1967).
- Levy, G.; Gibaldi, M.; Jusko, W. J.: *J. Pharm. Sci.*, 58:422-424 (1969).
- Lewi, P. J.; Chandler, A. E. F.; van Riel, D. G.; Somers, P. J.; Allewijn, F. T. N.; Dony, J. G. H.; Janssen, P. A. J.: *Arzenim-Forsch.*, 20:684-693 (1970).
- Loo, J. C. K.; Riegelman, S.: *J. Pharm. Sci.*, 57: 918-928 (1968).
- Loo, J. C. K.; Riegelman, S.: *J. Pharm. Sci.*, 59: 53-56 (1970).
- Lukas, D. S.; Peterson, R. E.: *J. Clin. Invest.*, 45:782-795 (1956).
- Maass, A. R.; Jenkins, B.; Shen, Y.; Tannenbaum, P.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10:366-371 (1969).
- McChesney, E. W.; Fasco, M. J.; Banks, W. F., Jr.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 158:323-331 (1967).
- Mahfouz, M.: *Brit. J. Pharmacol.*, 4:295-303 (1949).
- Mapleson, W. W.: *J. Appl. Physiol.*, 18:197-205 (1963).
- Molholm-Hansen, J.; Kristensen, M.; Skovsted, L.; Korgaard Christensen, L.: *Lancet*, 2:265-266 (1966).
- Münzel, K.: *Deut. Apoth.-Ztg.*, 107:1261-1264, 1312-1315, 1359-1366, and 1473-1480 (1967).
- Nagashima, R.; Levy, G.: *J. Pharm. Sci.*, 58:845-849 (1969).
- Naumann, P.: *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol.*, 2:113-115 (1967).
- Nelson, E.: *J. Pharm. Sci.*, 50:181-192 (1961).
- Nelson, E.; Morioka, T.: *J. Pharm. Sci.*, 52:864-868 (1963).
- Okita, G. T.; Talso, P. J.; Curry, J. H., Jr.; Smith, F. D., Jr.; Geiling, E. M. K.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 113:376-382 (1965).
- Plaut, M. E.; O'Connell, C. J.; Pabico, R. C.; David-son, D.: *J. Lab. Clin. Med.*, 74:12-18 (1969).
- Polster, H.: *Z. Kinderheilk.*, 79:555-562 (1957).
- Prescott, L. F.; Sansur, M.; Levin, W.; Conney, A. H.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 9:605-615 (1968).
- Ravn-Jensen, A.; Lunding, M.; Secher, O.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 27:193-201 (1969).
- Rescigno, A.; Segre, G.: «*Drug and Tracer Kinetics*» Ginn (Blaisdell), Boston, Massachusetts, 1966.
- Reubi, R.; Münger, C.: *Pharmacol. Clin.*, 1:8-18 (1968).
- Reubi, F.; Vorburger, C.: *Klin. Wochenschr.*, 48: 43-50 (1970).
- Riegelman, S.: *Drug Inform. Bull.*, 3:59-67 (1969).
- Riegelman, S.; Loo, J. C. K.; Rowland, M.: *J. Pharm. Sci.*, 57:117-123 (1968).
- Riegelman, S.; Loo, J. C. K.; Rowland, M.: *J. Pharm. Sci.*, 57:128-133 (1968).
- Riggs, D. S.: «*Mathematical Approach to Physio-logical Problems*» Williams & Wilkins, Balti-more, Maryland, 1963.
- Rommel, K.; Gladtko, E.; Mähr, G.; Grimmel, K.; Burkhardt, H.: *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 98:1854-1859 (1968).
- Rowland, M.: *J. Pharm. Sci.*, 58:508-509 (1959).

- Rowland, M.; Benet, L. Z.; Riegelman, S.: *J. Pharm. Sci.*, 59:364-368 (1970).
- Rowland, M.; Riegelman, S.; Epstein, W. L.: *J. Pharm. Sci.*, 57:984-989 (1968).
- Rowland, M.; Riegelman, S.; Harris, P. A.; Sholkoff, S. D.; Eyring, E. J.: *Nature (London)*, 215:413-414 (1967).
- Scott, D. B.; Jebson, P. J.; Vellani, C. W.; Julian, D. G.: *Lancet*, 2:1209-1210 (1968).
- Sheppard, C. W.: *J. Appl. Phys.*, 19:70-76 (1948).
- Siegert, M. B.; Alsleben, F. W.; Liebenschütz, W.; Remmer, H.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 247:509-521 (1964).
- Smith, D. L.; Vecchio, T. J.; Forist, A. A.: *Metab. Clin. Exp.*, 14:229-240 (1965).
- Spray, G. H.; Witts, L. J.: *Clin. Sci.*, 11:273-281 (1952).
- Stowers, J. M.; Constable, L. W.; Hunter, R. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 74:689-695 (1959).
- Teorell, T.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 57:205-225 (1937).
- Teorell, T.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 57:226-240 (1937).
- Thurston, J. H.; Liang, H. S.; Smith, J. S.; Valentini, E. J.: *J. Lab. Clin. Med.*, 72:699-704 (1968).
- van Dam, F. E.: Thesis, University of Nijmegen, Thoben-Offset, Nijmegen, The Netherlands (1968).
- van der Kleijn, E.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 178:193-215 (1969).
- van Ginneken, C. A. M.: unpublished data (1970).
- van Rossum, J. M.: *J. Pharm. Sci.*, 57:2162-2165 (1968).
- van Rossum, J. M.; Tomey, A. M. H.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 20:390-393 (1968).
- van Rossum, J. M.; Tomey, A. H. M.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 188:200-203 (1970).
- van Rossum, J. M.; Vree, T. B.: *Ned. Tydschr. Geneesk.*, 113:1944-1959 (1969).
- Vedsö, S.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 18:157-164 (1961).
- Vesell, E. S.; Page, J. G.: *J. Clin. Invest.*, 48:2202-2209 (1969).
- von Rieder, J.: *Arzneim.-Forsch.*, 13:81-103 (1963).
- Vree, T. B.: Ph. D. Thesis (1971) (en preparación).
- Vree, T. B.; Muskens, A. T. J. M.; van Rossum, J. M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 21:774-775 (1969).
- Vree, T. B.; van Rossum, J. M.: *Eur. J. Pharmacol.*, 7:227-230 (1969).
- Vree, T. B.; van Rossum, J. M.: en «International Symposium on Amphetamines and Related Compounds» (E. Costa and S. Garattini, eds.), pp. 165-190. Raven Press, New York, 1970.
- Vree, T. B.; van Rossum, J. M.: *Arch. Int. Pharmacodyn* (1971) (pendiente de publicación).
- Wagner, J. G.: *J. Pharm. Sci.*, 50:359-387 (1961).
- Wagner, J. G.: *J. Pharm. Sci.*, 56:489-494 (1967).
- Wagner, J. G.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 8:201-218 (1967).
- Wagner, J. G.: *J. Clin. Pharmacol. New Drugs*, 7:84-88 (1967).
- Wagner, J. G.: *Ann. Rev. Pharmacol.*, 8:67-94 (1968).
- Wagner, J. G.: *Drug. Intel.*, 3:82-87 (1969).
- Wagner, J. G.: *Drug. Intel.*, 4:250-257 (1969).
- Wagner, J. G.; Lesley, L. G.; Gove, R. S.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 2:44-51 (1969).
- Wagner, J. G.; Metzler, C. M.: *J. Pharm. Sci.*, 56:658-659 (1967).
- Wagner, J. G.; Metzler, C. M.: *J. Pharm. Sci.*, 58:87-92 (1969).
- Wagner, J. G.; Nelson, E.: *J. Pharm. Sci.*, 53:1392-1403 (1964).
- Wagner, J. G.; Northam, J. I.; Alway, C. D.; Carpenter, O. S.: *Nature (London)*, 207:1301-1302 (1965).
- Wagner, J. G.; Northam, J. I.; Sokolski, W. T.: *Nature (London)*, 207:201-202 (1965).
- Wagner, J. G.; Novak, E.; Leslie, L. G.; Metzler, C. M.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1:261-285 (1968).
- Walter, A. M.; Heilmeyer, L.: «Antibiotika Fibel, Antibiotika und Chemotherapie» Thieme, Stuttgart, 1965.
- Weiss, C. F.; Glazko, A. J.; Weston, J. K.: *N. Engl. J. Med.*, 262:787-795 (1960).
- Weiss, P.; Hersey, R. M.; Dujovne, C. A.; Bianchini, J. R.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10:401-406 (1969).
- Wichmann, H. M.: Inaugural-Dissertation, Justus Liebig-Universität, Gießen, D. B. R. (1967).
- Wiegand, R. G.; Sanders, P. G.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 146:271-275 (1964).
- Wilbrandt, W.: *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 94:737-745 (1964).
- Wilkinson, G. R.; Beckett, A. H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 162:139-147 (1968).
- Yih, T. D.: «Report on Physico-chemical Properties of Some Barbiturates» (1970).